

Aus der Kinderklinik des Rätischen Kantons- und
Regionalspitals Chur
(Chefarzt: Dr. med. R. Landolt)

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. R. Landolt

FERTILITÄT BEI TURNER-SYNDROM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Felix Dinkelmann

von Zürich und Hellsau BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. A. Prader

Zürich 1980

1981



Primäre Amenorrhoe ist eines der wichtigsten Merkmale des Turner-Syndroms (1). Erstmals 1957 wurde ein regelmässig menstruierendes Mädchen publiziert (20). 1958 und 1960 wurden Fälle mitgeteilt, deren Ovarien Primordialfollikel und Graaf'sche Follikel enthielten (17,11). 1960 erschien der erste Bericht über eine normale Schwangerschaft (3), seither wurden weitere Fälle publiziert.

Wir berichten über eine Patientin mit 45, X0/47, XXX Karyotyp mit zwei normalen Schwangerschaften.

I. Fallbesprechung

Die Patientin wurde als 2.-jüngstes von 9 Kindern geboren. Der Vater war bei der Geburt des Kindes 43, die Mutter 42-jährig. Familienangehörige mittelgross. Die Mutter starb 47-jährig an Leukämie, Angaben über die frühkindliche Entwicklung unserer Patientin fehlen deshalb. Schulleistungen im Gegensatz zu den Geschwistern schwach. 1968 Einweisung zur Abklärung des Kleinwuchses: 14 9/12-jähriges Mädchen, Grösse 135 cm (weit unter P 3, entsprechend P 50 einer 9 1/2-jährigen), Gewicht 38,4 kg (ca. P 3), gedrungener Habitus, Extremitäten kurz und plump, Hände klein, kurze Finger mit Brachymetacarpie, kurzer Hals mit Pterygien beidseits, tiefer Haaransatz, breiter Augenabstand, normale Augenstellung, Gaumen angedeutet gotisch, Thorax breit, Mammillarabstand 24 cm, Naevi nicht vermehrt, normale Brustentwicklung, Genital- und Axillarbehaarung spärlich, Blutdruck 110/70. Folgende Laborbefunde normal: Blutsenkungsgeschwindigkeit, differenziertes Blutbild, Blutzucker-Tagesprofil, 17-Keto-Steroide und 17-Hydroxycorticoide im Urin, Plasmacortisol, Synacthen-Kurztest, Metopiron-Test, Gonadotropine im Urin. EKG, Thorax- und Schädelröntgenbild normal, Knochenalter 13 1/2 Jahre. Im iv-Pyelogramm fehlte die Niere rechts bei kompensatorisch vergrösserter Niere links, ein Befund, der im Nieren-Scan bestätigt werden konnte.

Im Vaginalabstrich geringe Oestrogenwirkung, Mundabstrich chromatinnegativ, im Blut 0 Drumsticks in 1000 Granulocyten, bei 36 in Blutzellkulturen ausgezählten Mitosen 45,X0 Chromosomen ohne nachweisbaren Mosaizismus.

Menarche mit 14 Jahren, Menstruationen anfänglich unregelmässig, später regelmässig alle vier Wochen, Menstruationsdauer 7 Tage. In den folgenden Jahren Cyclisdauer wieder unregelmässig mit Intervallen bis zu zwei Monaten. Nach Heirat wurde die Patientin im 24. Lebensjahr schwanger.

Die Chromosomenuntersuchung wurde wiederholt und ergab diesmal aus einer Fibroblastenkultur von Haut bei 50 untersuchten Mitosen 4 Mitosen mit 47,XXX, die restlichen 46 Mitosen waren 45,X0. Im Gegensatz zur ersten Untersuchung konnte ein Mosaik 45,X0/47,XXX nachgewiesen werden. Unauffälliger Schwangerschaftsverlauf. Sectio caesarea wegen engen Beckens am Termin. Intraoperativ wurde ein Uterus bicornis gefunden.

1. Kind: S. Patrick, geb. 3.9.1976. Geburtsgewicht 2600 gr, Länge 46,5 cm. Wegen leichter Spastizität beider Füsse vorübergehend Physiotherapie. Jetzt 3 3/12-jährig. Psychomotorisch und körperlich normal und gesund.

Seit der Geburt Menstruationscyclus wieder regelmässiger mit einer Cyclisdauer von 23 bis 48 Tagen, Menstruationsdauer 5 bis 6 Tage mit normaler Stärke. Es bestand weiterhin Kinderwunsch, aber erst 1979 erneute, komplikationslose Schwangerschaft.

Geburt durch Sectio caesarea am Termin, anschliessend Tubenligatur. Während die erste Schwangerschaft im rechten Uterushorn war, ist die zweite Schwangerschaft im linken Uterushorn abgelaufen.

2. Kind: S. Dominik, geb. 9.11.1979. Geburtsgewicht 2250 gr, Länge 45 cm. Keine Missbildungen, nimmt normal zu und wird gestillt.

II. Diskussion

Unser Fall zeigt einige Besonderheiten. Neben dem klassischen Phänotypus besteht eine Nierenaplasie. Nierenmissbildungen, meist Hufeisennieren oder doppelte Nierenbecken finden sich bei ca. 60 % aller Fälle (39). Uterus bicornis wurde bisher nicht beobachtet.

Erst bei wiederholter Untersuchung konnte das Mosaik 45,X0/47,XXX nachgewiesen werden. Mosaizismus ist häufig (36). Unter 89 Fällen wurden 28 Fälle (31,5 %) mit Mosaizismus gefunden. Möglicherweise liegt der Anteil höher, da die Mosaikhäufigkeit je nach Gewebe schwanken kann.

Fertilität beim Turner-Syndrom

Nur etwa 8 % aller Patientinnen mit 45,X0 und 21 % mit 45,X0/46,XX-Karyotyp haben spontane Menstruationen (12). Der Anteil von Patientinnen mit Mosaizismus ist bei den fertilen Turner-Patientinnen grösser, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei den 6 Patientinnen mit 45,X0-Karyotyp ein unentdeckter Mosaizismus vorliegt. In Tabelle 1 sind die beschriebenen Fälle von Schwangerschaften zusammengestellt. 25 der 63 Schwangerschaften (38 %) führten zu Aborten oder Totgeburten. Von den lebendgeborenen 39 Kindern weisen 13 Missbildungen auf (33 %) (Tabelle 2). Zusammenfassend führt nur etwa 1/3 der Schwangerschaften zu einem gesunden Kind. Das höchste Alter bei der Konzeption betrug 31 Jahre (3).

Obschon Turner die Gonadendysgenese nicht erwähnte (40), stellt diese ein Hauptsymptom dar (12,22). 1959 stellten Ford et al. (13) fest, dass Patientinnen mit Turner-Phänotypus und Gonadendysgenese einen 45,X0-Karyotypus aufwiesen. Seit der Arbeit von Bahner et al. (3) wurde man darauf aufmerksam, dass Patientinnen mit Turner-Syndrom voll ausgebildete

sekundäre Geschlechtsmerkmale haben und fertil sein können. Dies scheint zu widerlegen, dass bei 45,X0-Karyotyp grundsätzlich rudimentäre Ovarien vorliegen. Dafür sind zwei Erklärungen möglich:

Singh und Carr (38) zeigten, dass die Gonaden im fünften Foetalmonat auch beim Turner-Syndrom Keimzellen enthalten, was von anderen Autoren bestätigt wurde (35). Beim normalen Foetus nimmt die Anzahl der Oocyten wegen der Degeneration der primordialen Keimzellen von 6,5 Millionen im fünften Foetalmonat auf etwa 2 Millionen bei der Geburt ab (4). Die Abnahme ist beim 45,X0-Foetus ausgeprägter, so dass nur ungefähr 10 % der Keimzellen bis zur Geburt überleben. Postmortale Untersuchungen an 45,X0-Kindern ergaben, dass histologisch alle Stadien von normalen Ovarien bis zur vollständigen Dysgenese zu finden sind (8,9,15,19).

Eine andere Erklärung wäre, dass bei Fällen von 45,X0-Karyotyp und späterer Schwangerschaft bei eingehender Untersuchung ein Mosaizismus vorliegen würde. Auch eine Ovarialbiopsie kann dies nicht ausschliessen, da dort nur Fibroblasten wachsen. Diese Möglichkeit wird auch von Autoren, die Untersuchungen an anderen Geweben vorgenommen haben, nicht ausgeschlossen (32,34).

Folgende Konsequenzen ergeben sich für Patientinnen mit Turner-Syndrom : Schwangerschaften sind äusserst selten. Trotz einer Häufigkeit von 1 : 5000 wurden nur 28 Fälle mit insgesamt 63 Schwangerschaften beschrieben. Fälle von Turner-Syndrom müssen deshalb auf die wahrscheinliche Sterilität aufmerksam gemacht werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine Schwangerschaft ist in jungem Alter anzustreben, da die Fertilität auch bei primär funktionstüchtigen Ovarien sehr schnell abnehmen kann. Da die Gefahr eines Abortes oder einer Totgeburt und die Missbildungsrate erheblich sind, sollte eine genetische Beratung stattfinden und eine pränatale Diagnostik erwogen werden.

III. Zusammenfassung

Es wird über eine Frau mit Turner-Syndrom berichtet, die 2 gesunde Kinder geboren hat. Die Chromosomenuntersuchung ergab ein Mosaik 45,X0/47,XXX. Zusätzlich wurde eine Aplasie der rechten Niere und ein Uterus bicornis festgestellt. Bisher wurden 28 Fälle, davon 6 ohne bekanntes Mosaik beschrieben, bei denen Schwangerschaften aufgetreten sind. Aborte und Totgeburten sind häufig und die Missbildungsrate hoch.

Tabelle 1 : Schwangerschaften bei Turner-Syndrom

Karyotypus	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Schwanger=schaften	Schwangerschaftsverlauf			Referenz
			Unbekannt	Abort	Totgeburt	Lebend= geburt
45,XO	6	8	-	1	1	6 3,16,18,15,30,32
45,XO/46,XX	9	26	1	11*	1	13 1,5,6,23,27,28,33,37
45,XO/47,XXX	5	8	-	-	-	8 26,29,34, unser Fall
45,XO/46,XX/47,XXX	8	21	-	8	2**	12*** 2,7,10,14,21,24,31
Total	28	63	1	20	4	39

* In 1 Fall Interruptio
 ** Missgebildeter Fetus
 *** davon 1 Mal Zwillinge

Tabelle 2 : Häufigkeit von Missbildungen bei Nachkommen
von Frauen mit Turner - Syndrom

	Anzahl der Fälle	Referenz
Normale Kinder	18	2,3,6,16,18,21,27,28,30, 32,37, unser Fall
Missbildungen:	13	1,2,5,10,14,24,25,32,33
Turner-Syndrom	5	
Down-Syndrom	4	
Hydrocephalus	1	
Spina bifida	1	
Herzvitium	1	
Intest.Missbildung	1	
Nicht bekannt	8	1,7,29
Total	39	

1. Arakaki D.T., Waxman S.H.: Cytogenetics of spontaneous abortion. *Am.J.Obstet.Gynec.*107, 1199 (1970)
2. Armendares S., Buentello L., Sanchez J., Ortiz M.: Mosaicism without Turner's stigmata. *Lancet* 2, 820 (1967)
3. Bahner F., Schwarz G., Hienz H.A., Walter K.: Turner-Syndrom mit vollausgebildeten sekundären Geschlechtsmerkmalen und Fertilität. *Acta endocr.*35, 397 (1960)
4. Baker T.G.: A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc.Roy.Soc.* 158, 417 (1963)
5. Bishun N.P., Rashad M.N., Morton W.R.M., Manion P.L., Neely M.R., Burke G.: Chromosomal mosaicism in a case of repeated abortion. *Lancet* 1, 936 (1969)
6. Bomers-Marres A.J.M.L.: Een fertiele vrouw met een XO,45/XX,46-mosaïek. *Ned.Tijdschr.Geneesk.*110, 1177 (1966)
7. Briggs D.K., Stimson D.W., Vinograd J.: Leucocyte anomaly, mental retardation and dwarfism in a family with abnormal chromosomes. *J.Pediatr.*63, 21 (1963)
8. Carr D.H., Haggard R.A., Hart A.G.: Germ cells in the ovaries of XO female infants. *Amer.J.Clin.Path.*49, 521 (1968)
9. Conen P.E., Glass I.H.: 45/XO Turner's Syndrome in the newborn: Report of two cases. *J.Clin.Endocr.*23, 1 (1963)
10. DeToni E., Massimo L., Vianello M.J., Podesta F.: La casistica di un anno di attività del centro di Studi Cromosomici della Clinica Pediatrica di Genova nel campo delle malformazioni sessuali. *Minerva Pediatr.*17, 578 (1965)
11. Dhom G.: *Acta endocr.*34, 105 (1960)
12. Ferguson-Smith M.A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J.med.Gen.*2, 142 (1965)
13. Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E. et al.: A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis. *Lancet* 1, 711 (1959)
14. Giraud F., Hartung M., Brusquet Y., Mattei J.F., Sebahoun A., Serment H., Stahl A., Bernard R.: La fertilité des femmes 45,XO/46,XX et 45,XO/46,XXX/47,XXX. *Ann.Genet.*13, 255 (1970)

15. Grace H.J.: S.Afr.Med.J.45, 28 (1971)
16. Grace H.J., Quinlan D.K., Edge W.E.B.: 45,X Lymphocyte karyotype in a fertile woman.
Am.J.Obstet.Gynecol.115, 279 (1973)
17. Greenblatt R.B.: J.Clin.Endocr.18, 227 (1958)
18. Groll M., Cooper M.: Menstrual function in Turner's Syndrome. Obstet.Gynecol.47, 225 (1976)
19. Hodel C., Egli F.: Ann.Paediatr.204, 387 (1965)
20. Hoffenberg R., Jackson W.P.U., Müller W.H.:
J.Clin.Endocr.17, 902 (1957)
21. Hsu L.Y.F., Palo-Garcia F., Grossman D., Kutinsky E., Hirschhorn K.: Fetal wastage and maternal mosaicism.
Obstet.Gynecol.40, 98 (1972)
22. Jones H.W., Turner H.H., Ferguson-Smith M.A.:
Lancet 1, 1155 (1966)
23. Kava H.W., Klinger H.P.: Secondary infertility in a phenotypically normal 45,X/46,XX female.
Fertil.Steril.19, 835 (1968)
24. Kim H.J., Hsu L.Y.F., Paciuk S., Christian S., Quintana A., Hirschhorn K.: Cytogenetics of fetal wastage.
N.Engl.J.Med.293, 844 (1975)
25. Lajborek-Czyz I.: A 45,X woman with a 47,XY,G+ son.
Clin.Genet.9, 113 (1976)
26. Lewis F.J.W., Poulding R.H., Eastham R.D.: Acute leucaemia in an XO/XXX mosaic. Lancet 2, 306 (1963)
27. Lieber E., Berger J.: Fertility in a 45,X/46,XX patient.
Lancet 1, 199 (1973)
28. MacKay E.V., Cockburn K.G., Biggs J.G.S.: Clinical and chromosomal study of 4 patients with XX/XO mosaicism.
Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.7, 64 (1967)
29. Maclean N., Court-Brown W.M., Jacobs P.A., Mantle D.J., Strong J.A.: A survey of sex chromatin abnormalities in mental hospitals. J.Med.Genet.5, 165 (1968)
30. Nakashima I., Robinson A.: Fertility in a 45,XO female.
Pediatrics 47, 770 (1971)
31. Nielsen J., Thomsen N.: A psychiatric-cytogenetic study of a female patient with 45/46/47 chromosomes and sex chromosomes XO/XX/XXX. Acta Psychiatr.Scand.44, 141 (1968)

32. Philip J., Sele V.: 45,X0 Turner's Syndrome without evidence of mosaicism in a patient with two pregnancies. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*55, 283 (1976)
33. Predescu V., Christodorescu E.: Repeated abortions in a woman with X0/XX mosaicism. *Lancet* 2, 217 (1969)
34. Reyes F.I., Koh K.S., Faiman C.: Fertility in woman with gonadal dysgenesis. *Am.J.Obstet.Gynecol.*126, 668 (1976)
35. Rushton D.I., Faed M.J.W., Richards S.E.M., Bain A.D.J.: *J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw.*76, 226 (1969)
36. Schmid W., Naef E., Mürset G., Prader A.: Cytogenetic Findings in 89 Cases of Turner's Syndrome with abnormal Karyotypes. *Humangenetik* 24, 93 (1974)
37. Siegelman M.: x0/XX and X0/XY mosaicism. *Obstet.Gynecol.*39, 510 (1972)
38. Singh R.P., Carr D.H.: The anatomy and histology of X0 human embryos and fetuses. *Anat.Rec.*155, 369 (1966)
39. Smith B.W.: Recognizable pattern of Human Malformations. *W.B.Sanders Comp., Philadelphia*, 57 (1970)
40. Turner H.H.: A Syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* 23, 566 (1938)

Curriculum vitae

Geboren am 5. Juli 1945 als Bürger von Zürich und Hellsau BE.
Primarschule in Thalwil und Rüschlikon. Mittelschulausbildung
am Kantonalen Gymnasium Freudenberg in Zürich mit Maturität 1965.
Medizinstudium an der Universität Zürich. Staatsexamen 1973.
Medizinische Weiterbildung als Assistenzarzt am Bezirksspital
Affoltern a/A, in der Kinderklinik des Rätischen Kantons- und
Regionalspitals in Chur und an der Klinik für Medizinische
Rehabilitation in Gais. 1980 Eröffnung einer Allgemeinpraxis in
Obfelden.

